

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1907-1908

N° 135.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
SÉROTHÉRAPIE PRÉVENTIVE

SÉRUM ANTI-DIPHTÉRIQUE
SÉRUM ANTI-TÉTANIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 10 Juillet 1908.

PAR

Ange-Louis-Marie GUÉGUEN

Né à Saint-Servan (Ille-et-Vilaine), le 14 Décembre 1881

Examineurs de la Thèse	{	MM. PICOT, professeur.....	} <i>Président.</i>	
		LE DANTEC, professeur.....		
		MONGOUR, agrégé.....		} <i>Juges.</i>
		CRUCHET, agrégé.....		

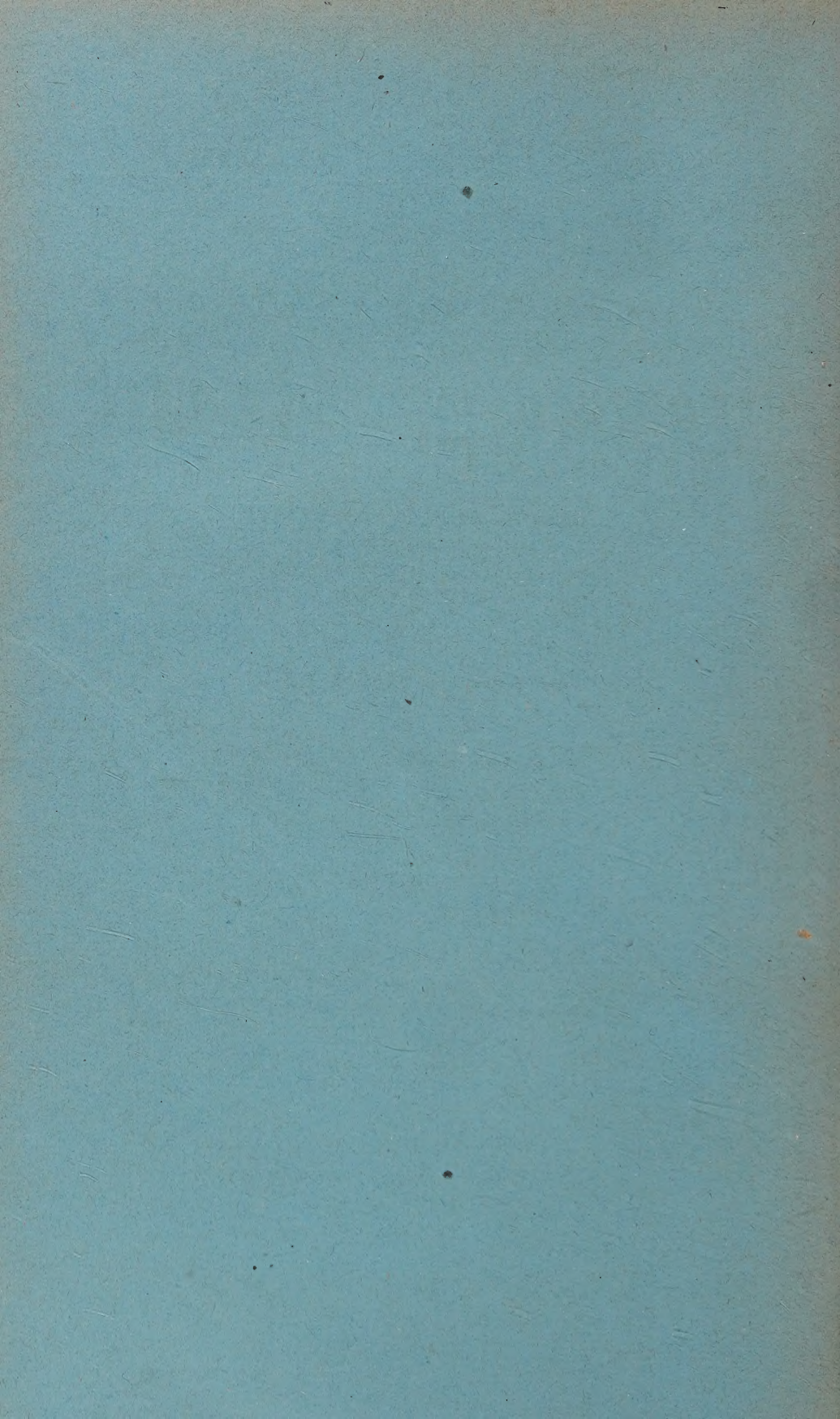
**Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur
les diverses parties de l'Enseignement médical.**

BORDEAUX

IMPRIMERIE COMMERCIALE ET INDUSTRIELLE

56. rue du Hautoir, 56

1908



UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1907-1908

N° 135.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
SÉROTHÉRAPIE PRÉVENTIVE

SÉRUM ANTI-DIPHTÉRIQUE
SÉRUM ANTI-TÉTANIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 10 Juillet 1908.

PAR

Ange-Louis-Marie GUÉGUEN

Né à Saint-Servan (Ille-et-Vilaine), le 14 Décembre 1881

Examinateurs de la Thèse

{	MM. PICOT, professeur.....	<i>Président.</i>
	LE DANTEC, professeur.....	{ <i>Juges.</i>
	MONGOUR, agrégé.....	
	CRUCHET, agrégé.....	

**Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur
les diverses parties de l'Enseignement médical.**

BORDEAUX

IMPRIMERIE COMMERCIALE ET INDUSTRIELLE

56. rue du Hautoir, 56

1908



FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. PITRES..... Doyen.

PROFESSEURS :

MM. DUPUY.....	}	Professeurs honoraires.
MASSE.....		
MM.		
Clinique interne.....	{	PICOT.
		PITRES.
Clinique externe.....	{	DEMONS.
		LANELONGUE.
Pathologie et thérapeu- tique générales.....	{	VERGELY.
Thérapeutique.....	{	ARNOZAN.
Médecine opératoire.....	{	VILLAR.
Clinique d'accouchements.....	{	LEFOUR.
Anatomie pathologique.....	{	COYNE.
Anatomie.....	{	GENTES (chargé).
Anatomie générale et histologie.....	{	VIAULT.
Physiologie.....	{	JOLYET.
Hygiène.....	{	LAYET.
Médecine légale.....	{	LANDE.
Physique biologique et électricité médicale.....	{	BERGONIÉ.
MM.		
Chimie.....	{	BLAREZ.
Histoire naturelle.....	{	GUILLAUD.
Pharmacie.....	{	DUPOUY.
Matière médicale.....	{	BEILLE (chargé).
Médecine expérimentale	{	FERRE.
Clinique ophtalmologi- que.....	{	BADAL.
Clinique chirurgicale in- fantile et Orthopédie.....	{	DENUCE.
Clinique gynécologique.....	{	BOURSIER.
Clinique médicale des maladies des enfants.....	{	MOUSSOUS.
Chimie biologique.....	{	DENIGES.
Physique pharmaceuti- que.....	{	SIGALAS.
Pathologie exotique....	{	LE DANTEC.

PROFESSEURS ADJOINTS :

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	MM. DUBREUILH.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	POUSSON.
Clinique des maladies du larynx, des oreilles et du nez.....	MOURE.
Clinique des maladies mentales.....	REGIS.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

SECTION DE MÉDECINE (*Pathologie interne et Médecine légale*).

MM. MONGOUR.
CABANNES.

MM. VERGER.
ABADIE.
CRUCHET.

SECTIONS DE CHIRURGIE ET ACCOUCHEMENTS

Pathologie externe... { MM. BEGOUIN.
VENOT.
GUYOT.

Accouchements.... { MM. ANDÉRODIA
PERY.

SECTION DES SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

Anatomie..... { MM. GENTES.
CAVALIÉ.

Physiologie..... MM. GAUTRELET
Histoire naturelle.... { BEILLE.
MANDOUL.

SECTION DES SCIENCES PHYSIQUES

Chimie..... M. BENECH.

Pharmacie..... { MM. BARTHE.
LABAT.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

Pathologie interne.....	MM. RONDOT. PERY. GAUTRELET. LAGRANGE. CAVALIÉ.
Accouchements.....	
Physiologie.....	
Ophtalmologie.....	
Clinique dentaire.....	

Le Secrétaire de la Faculté : LEMAIRE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MA GRAND-MÈRE

A MES CHERS PARENTS

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MES COUSINS ET COUSINES

MEIS ET AMICIS

A M. LE D^r FERRAND

CHIRURGIEN DE L'HÔPITAL ST-YVES A RENNES.

En souvenir de sa bienveillance,
et de la sympathie qu'il nous a tou-
jours témoignée.

A MM^{rs} LES DOCTEURS LAUTIER, SAUVIN, PERRET ET
LEMERCIER.

Faible témoignage de reconnaissance

A MONSIEUR LE DOCTEUR GINESTE

Pour les conseils qu'il nous donna
pour notre thèse inaugurale.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE RENNES

Qui nous ont initié à l'étude de la
Médecine.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MÉDECINE DE BORDEAUX

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR PICOT

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX
MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE



AVANT-PROPOS

Depuis l'année 1884, époque à laquelle Rondeau entrevit les propriétés bactéricides du sérum, depuis 1889, où après les découvertes successives de Richet et d'Héricourt, et les belles applications de Behring au traitement des maladies infectieuses, la méthode sérothérapique entra définitivement dans la pratique médicale, ce procédé thérapeutique n'a cessé de se généraliser d'une façon telle que ses créateurs n'auraient jamais pu le prévoir. Cette méthode, qui débute par le sérum anti-charbonneux pour arriver au sérum anti-dysentérique en passant par la sérothérapie antidiphthérique, antipesteuse, antitétanique, etc., a reçu dans son emploi médical, de si brillantes applications qu'il serait téméraire aujourd'hui, d'en nier, au moins pour certains d'entre eux, les effets et les résultats.

La sérothérapie moderne qui consiste aujourd'hui dans l'inoculation d'antitoxines immunisantes a pour point de départ des théories assez bien établies reposant sur des données apparemment bien assises et comme application pratique un ensemble de résultats malheureusement assez empiriques.

Dès le début, destinée à mettre en œuvre des propriétés curatives, elle tend aujourd'hui à modifier sa voie dans un rôle purement préventif et il est de toute notoriété que sur ce terrain, elle a acquis une valeur un peu spéciale, grâce à un succès souvent facile. C'est ainsi que tel sérum, à proprié-

tés curatives douteuses, quelquefois même nulles a pu s'établir tout d'un coup en agent thérapeutique de grande valeur quand on l'a appliqué au traitement préventif de la même maladie. Peut-être n'y a-t-il eu là qu'un procédé pour tourner la difficulté?

D'un autre côté la constitution chimique des éléments actifs contenus dans les sérums dits immunisants est loin d'être connue, malgré toutes les recherches dans ce sens; leurs réactions sont à peine entrevues et leurs actions physiologiques ont été bien étudiées sans être cependant suffisamment élucidées. La sérothérapie porte avec elle une tâche originelle qui consiste non seulement dans l'application de substances toxiques, mais encore dans l'emploi de substances à toxicité non encore définie.

Que l'on rattache les antitoxines au groupe des toxalbumines, des ptomaines ou des albumoses comme Briejer, ou simplement à la catégorie des diastases, des ferments ou enzymes comme Faber, on peut avec Landouzy dire qu'à l'heure actuelle nous n'avons même pas pour déterminer l'espèce d'une antitoxine d'autre critérium que les réactions biologiques, autrement dit l'ensemble des symptômes que la toxine détermine *in anima vili*. Combien de fois peut-être, l'homme n'a-t-il pas fait les frais de ces réactions biologiques? Or, la même méthode expérimentale nous montre que la toxicité des sérums varie avec les espèces animales, les variétés, les individus même qui les fournissent. Nous savons, ainsi que la clinique nous l'a montré, que certaines idiosyncrasies avérées ou latentes se manifestent chez tel ou tel individu vis-à-vis des substances alimentaires, végétales ou animales ou des médicaments les plus usuels (antipyrine, quinine, par exemple). Qu'y a-t-il d'étonnant dans ce cas que les antitoxines sérothérapiques, substances albuminoïdes complexes très voisines apparemment des toxalbumines, des ptomaines, voire même des enzymes dont la composition reste à déterminer ne puissent produire par idiosyncrasie des phénomènes analogues? Or, la pratique sérothérapique nous montre d'une façon

journalière une confirmation éclatante des inductions précédentes. N'est-il pas permis dans ce cas de se demander, quand on passe en revue les conséquences existantes et les phénomènes éventuels même de cette méthode, s'il n'y a pas lieu de tenir un compte si minime soit-il, de ces différentes indications?

Dans une thèse de notre Faculté (1906) nous voyons que la vaccination Jennérienne, méthode thérapeutique, élevée aujourd'hui au niveau d'une institution dont la pratique s'impose à tous sans conteste, offre une série de contre-indications manifestes, dont il est de toute nécessité de tenir compte.

Comprendra-t-on que la sérothérapie préventive dont les résultats sont bien moins évidents, et dans bien des cas, peut-être illusoires, ne doive elle aussi se soumettre aux mêmes conditions d'emploi? Or, l'expérience journalière justifie pleinement cette manière de voir. D'ailleurs, cet antagonisme indubitable entre la substance toxique et l'élément vivant a eu dans certains cas des conséquences assez immédiates pour amener dans l'esprit de bien des praticiens une certaine réserve dans la thérapeutique des sérums. L'emploi peut-être abusif que l'on a fait de certains d'entre eux a amené un certain revirement dans les idées modernes, et c'est sans doute rendre service à la sérothérapie que d'étaler au grand jour les côtés parfois défectueux de cette pratique.

Loin de nous toute idée préconçue de critique; l'usage a depuis quelque temps fait œuvre de justice et la défaveur dont jouissent certains sérums est peut-être aussi fâcheuse que la faveur injustifiée dont jouissent à l'excès certains autres. Quelques-uns d'entre eux, en effet, demeurent indemnes, d'autres ne demeurent plus que pour mémoire. Que reproche-t-on aux uns? leur insuccès, non, certes; mais leurs dangers. Qu'attribue-t-on aux autres? Des facultés merveilleuses, pures de tout méfait, et cependant ne remarque-t-on pas çà et là chez les meilleurs d'entre eux des résultats négatifs expérimentaux.

Dans ce chaos de faits, l'ineffable statistique vient tran-

cher du pour ou du contre. Prenons un exemple: le sérum antistreptococcique qui donna entre les mains de praticiens éminents des résultats merveilleux dans certaines affections est aujourd'hui en pleine défaveur; le sérum antipesteux a aujourd'hui bonne presse; le sérum antidiphthérique est en plein triomphe et le sérum antitétanique est aujourd'hui très dénigré.

A quoi tiennent ces revirements d'opinion? C'est ce que nous allons chercher à établir dans l'étude qui va suivre.

Cet examen comprendra:

1^o L'historique succinct de la sérothérapie, des divers sérums et de leur évolution;

2^o L'étude de la constitution intime des sérums autant du moins qu'elle est connue d'après leur mode de préparation;

3^o Celle des propriétés physiologiques des deux principaux sérums en usage dans nos hôpitaux: les sérums antidiphthérique et antitétanique;

4^o L'examen des incompatibilités organiques des mêmes sérums, de leur inefficacité ou de leur nocivité en se basant sur un certain nombre d'observations.

A) Sérum antidiphthérique.

B) Sérum antitétanique.

C'est enfin à l'étude de ce dernier sérum préventif, dont les avantages ne semblent pas contre-balancer les multiples inconvénients, que nous consacrerons la majeure partie de notre thèse inaugurale.

CHAPITRE PREMIER

Historique

Si, dans le sens le plus strict du mot, la sérothérapie est de date relativement récente, il est démontré aujourd'hui que son principe même remonte aux époques les plus reculées. On sait que les peuplades asiatiques, que les différentes races égyptiennes employaient, il y a de cela plusieurs siècles, le venin des serpents comme remède préventif des morsures de ces reptiles. On connaît, d'autre part, les phénomènes de mithridatisation vis-à-vis des différentes substances toxiques d'après lesquels les rois barbares se prémunissaient contre les tentatives d'empoisonnement. On ne peut donc guère considérer comme innovateur de cette méthode, Denis, qui au XVII^e siècle essaya de guérir un fou en lui transfusant du sang d'agneau. Dans la suite, la transfusion du sang fut pratiquée à plusieurs reprises, d'un individu à l'autre dans le but de suppléer soit à une hémorrhagie, soit à une anémie. Jusque là, l'on ne songeait nullement à apporter à l'organisme une substance capable de s'opposer à l'éclosion d'une maladie ou d'une infection.

Ce n'est guère qu'en 1877 que Maurice Raynaud d'abord, plus tard Chauveau, firent des tentatives d'immunisation par le sérum ou le sang d'animaux vaccinés. Raynaud, par exemple, réussit à préserver du cow-pox une génisse à laquelle il avait injecté du sang d'une génisse en pleine éruption vaccinale. Il essaya d'appliquer cette méthode à l'homme

mais ses tentatives échouèrent. En 1881, Charles Richet dans son cours d'abrégé de physiologie à la Faculté de Médecine de Paris émit cette idée que l'injection du sang de mouton algérien reconnu réfractaire au charbon devait préserver le mouton français. Ses expériences ne furent publiées qu'en 1890, époque où l'on reconnaissait déjà la valeur de l'hémathérapie.

De 1884 à 1887, apparurent une série de travaux de Grohmann, de Fodor médecin hongrois, de Nuttall qui montraient avec quelques bonnes preuves à l'appui, que le plasma du sang de certains animaux est bactéricide pour certains microorganismes. Le 5 novembre 1888, Charles Richet et Héricourt présentèrent à l'Académie de Médecine une note ainsi intitulée: « De la transfusion péritonéale et de l'immunité qu'elle confère. » Après avoir inoculé un microorganisme voisin du staphylocoque pyogène pris dans un cancer du chien, inoffensif pour cet animal, mais provoquant des accidents graves chez le lapin, ces expérimentateurs réussirent à rendre ce dernier animal réfractaire à ce microbe en lui injectant primitivement du sang de chien.

Dès cette époque, la voie sérothérapique était ouverte et les expériences se succédèrent rapidement.

Ce que Richet et Héricourt avaient fait pour le staphylocoque, Boucharad et Charrin le firent pour le bacille pyocyannique, et à ce sujet Charrin faisait déjà remarquer que le sérum avait les mêmes effets que le sang.

En juin 1890, deux savants japonais Ogata et Jasuhara firent connaître les vertus d'un sérum du rat blanc et de la grenouille, non pas seulement comme préventif, mais comme curateur du charbon pour le lapin.

En 1890 également, Héricourt et Richet, montrèrent que si le sang d'un chien préserve dans une certaine mesure les lapins de la tuberculose, le sang de cet animal tuberculeux le préserve plus efficacement encore.

A ce moment apparurent les belles découvertes de Behring et de Kitasato qui en décembre 1890, étendirent la métho-

de d'immunisation à deux nouvelles maladies, le Tétanos et la Diphtérie. Ils démontrèrent de plus que la propriété immunisante des animaux est d'ordre clinique et rappelle en quelque sorte la neutralisation d'un poison sécrété par les microbes infectieux, par une substance antitoxique. C'est vers cette époque, qu'on appliqua pour la première fois la sérothérapie à l'homme. Les initiateurs de la méthode furent apparemment Picq et Bertin, de Nantes, qui essayèrent de guérir un phtisique avec du sang de chèvre (3 décembre 1890). Quelques jours après Iléricourt et Richet firent une tentative analogue mais cette fois avec du sang de chien. (Ils mentionnèrent d'ailleurs pour la première fois, la production d'un urticaire sérothérapique.)

En 1890. Frœnkel tenta la vaccination antidiphtérique en soumettant les cultures de ce microbe, à une température de 90° à 100°, mais ses résultats furent peu encourageants. En inoculant des toxines diphtériques à un cheval, Behring trouva le moyen de produire un sérum immunisant contre cette maladie, mais la première statistique, que publia Hénoch, des résultats obtenus par ce procédé ne fut guère édifiante.

Il fallut les perfectionnements apportés par Roux à cette méthode pour la rendre pratique. Roux, Martin, Chailou publièrent au congrès de Budapest, la première statistique réellement favorable, et basée sur un très grand nombre de cas. La méthode que Roux employait pour préparer son sérum est celle adoptée encore en France à l'heure actuelle, non seulement pour le sérum antidiphtérique, mais aussi pour l'antitétanique et quelques autres sérums. Elle consiste à cultiver dans le meilleur milieu le bacille dont on veut avoir la toxine et à filtrer sur une bougie Chamberland la culture arrivée à son plein développement. Le liquide qu'on obtient est très toxique et doit normalement à la dose d'un centimètre cube, tuer un cobaye. Pour obtenir l'antitoxine, on s'adresse au cheval, car il est reconnu, comme nous le verrons, que le sérum de cet animal est un de ceux

qui sont le moins toxiques pour l'homme et que d'un autre côté l'on obtient une dose considérable de sérum. Roux injecte d'abord une petite quantité de toxine; il augmente peu à peu la dose jusqu'à ce que le cheval insensiblement mithridatisé puisse résister à de grandes quantités de toxine.

Behring et Kitasato, à la même époque, en se basant sur une méthode analogue découvrirent le sérum antitétanique qui fut appliqué d'abord dans un but curatif, qui donna *in vitro* d'excellents résultats, mais qui *in vivo*, du moins chez l'homme, se montra d'une valeur très contestable. Il n'est guère employé aujourd'hui que dans un sens préventif (Roux, Vaillard, Nocard).

Les heureux résultats obtenus par Behring, Roux, Kitasato, donnèrent un vif essor à la sérothérapie. D'innombrables recherches eurent lieu, dès ce moment dans les buts thérapeutiques les plus variés. Richet et Héricourt essayèrent d'appliquer la sérothérapie à la tuberculose. Koch, Maragliano firent des tentatives analogues sans résultat d'ailleurs. Chantemesse, Widal, Klemperer, Lévy firent des recherches sur la sérothérapie de la fièvre typhoïde, continuant en cela les travaux de Stern. Babès et Lepp travaillèrent dans le même sens pour la rage; Bédère, Chambon, Ménard, sur le virus vaccinal; Yersing sur la peste (ce dernier sérum ayant donné d'excellents résultats). Roger, puis Marmorek créèrent un sérum antistreptococcique qui donna dans certaines infections des résultats remarquables. La sérothérapie chercha à s'appliquer ensuite au typhus, au rhumatisme, au cancer, à la gonococcie, à la syphilis, etc., mais la plupart de ces travaux ne sont pas sortis du domaine du laboratoire. Il est enfin intéressant de signaler les sérums *antivenimeux*, basés sur des principes analogues et dont les résultats remarquables (Phisalix, Bertrand, Calmette) montrent une fois de plus que la sérothérapie antitoxique n'a fait qu'étendre son domaine sans modifier ses origines, déjà anciennes.

CHAPITRE II

De la constitution des sérums

On est en droit de penser qu'aux actions diastasiques diverses se rattachent et se ramènent les différents phénomènes chimiques qui caractérisent la vie.

Arthus a proposé le nom d'enzymoïdes aux corps analogues aux diastases mais qui en diffèrent cependant plus ou moins par leurs réactions que l'on rencontre dans le plasma des êtres vivants. Dans cette catégorie rentrent les anti-ferments et les anticorps qui semblent caractériser la constitution de nos différents sérums thérapeutiques.

On sait en effet, que le sérum du sang ajouté en petite quantité à un liquide qui contient de la pepsine, de la trypsine ou de la présure, possède la propriété d'empêcher l'action de l'un quelconque de ces ferments: si l'on injecte à un animal dans une veine de la circulation générale ou sous la peau une solution de l'un de ces ferments le sérum de cet animal devient au bout de quelque temps beaucoup plus actif, c'est-à-dire beaucoup plus antipepsique ou antitryptique ou antiprésurant. Cette activité antidiastatique disparaît par le chauffage du sérum entre 60° et 65°; on suppose qu'elle est due dans chaque cas à un corps spécial: il y aurait donc une antipepsine, une antitrypsine,

une antiprésure. Tous ces faits, en physiologie, ont reçu certaines applications qui n'ont d'ailleurs pas dépassé le domaine du laboratoire. Il faut cependant faire une exception, en ce qui concerne les anticorps qui sont la base de notre sérothérapie moderne.

On considère en effet, la production des anticorps dans le sérum du sang comme un phénomène très général. Tout sérum naturel serait susceptible d'acquérir la propriété de dissoudre ou de détruire les éléments figurés du sang des autres espèces animales, à condition que celles-ci soient assez éloignées de l'espèce qui fournit le sérum examiné. On entrevoit déjà par là les inconvénients inhérents à la méthode sérothérapique. Divers autres éléments anatomiques tels que les cils vibratils, les spermatozoïdes et même les cellules d'organes différenciés comme les organes glandulaires et, comme nous le montrerons bientôt, les éléments nerveux subissent une action identique; les microbes enfin seraient susceptibles d'une destruction analogue. On admet en effet qu'il existe, ou qu'il peut se former dans le sang, des lysines ou des cytolyssines (hémolyssines, spermatoxines, bactériolyssines), agissant sur les divers éléments organiques. Le procédé ordinaire pour déterminer la formation de ces corps, consiste à injecter à un animal à plusieurs reprises et à petites doses un liquide tenant en suspension les éléments dont on recherche la lysine. On admet alors, sans grande preuve du reste, que l'organisme se protège contre les dangers qui résulteraient du passage d'éléments cellulaires dans la circulation, soit qu'ils puissent jouer le rôle d'obstacle mécanique, soit qu'ils possèdent un rôle toxique. De là l'importance des substances bactéricides au point de vue de l'immunité contre diverses maladies. Malheureusement on n'est guère fixé encore sur le lieu de formation de ces lysines et l'on ne sait même pas si elles arrivent toujours à se produire.

On attribue au sérum sanguin, les propriétés assez vagues d'agglutiner (agglutinines) certains éléments cellulaires,

microbes ou globules, de précipiter (précipitines), certaines matières albuminoïdes et on a basé là-dessus le séro-diagnostic dont les données ne sont pas toujours infaillibles.

Il se développe également à côté des productions précédentes des substances antagonistes, des éléments toxiques en neutralisant plus ou moins les effets; ces antitoxines sont de diverses natures, les unes microbiennes (antitoxines tétanique et diphtérique), d'autres végétales (antiricine), d'autres antivenimeuses, etc. Toutefois ces corps dont on admet la nature protéique offrent une grande résistance aux agents physiques: les agglutinines ne perdent leur activité qu'entre 60 et 80°; les antitoxines seulement au delà de 65°; d'autres même résistent à des températures supérieures.

On ne sait pas sûrement leur origine, leur composition est à peu près inconnue, leurs réactions à peine entrevues.

Une opinion assez répandue est qu'ils se forment dans les leucocytes du sang.

Récemment des histologistes ont tenté d'établir une loi de formation des anticorps d'après laquelle l'introduction dans l'organisme d'un animal de bactéries ou de cellules d'une espèce étrangère détermine l'apparition dans le sérum de cet animal d'agglutinines ou de bactériolysines, substances qui réunissent ces éléments ou les dissolvent, ou des cytotoxines, substances qui détruisent les éléments cellulaires divers introduits dans l'organisme; les toxines microbiennes elles-mêmes, différentes matières albuminoïdes, les ferments amèneraient eux aussi la production d'antitoxines, de précipitines, d'antiferments.

Ce que nous savons de l'antagonisme des sérums de différents animaux entre eux nous permet d'en inférer la production d'un phénomène analogue et nous donne peut-être la clef des accidents qu'ils provoquent.

On n'a pour ainsi dire aucune donnée sur le mode d'action de ces anticorps, cependant on possède à leur sujet quelques faits intéressants. On sait que les antitoxines peuvent se combiner *in vitro* avec les toxines correspondantes

pour donner des corps nouveaux dépourvus de toxicité. Le mode d'action des anticorps paraît plus complexe. Les hémolysines et les bactériolysines comprendraient deux substances: l'une *sensibilisatrice* résistant au chauffage jusqu'à 68°, agissant sur les hématies ou les bactéries à dissoudre, thermostable par rapport à l'autre substance elle-même thermolabile détruite à 55°, appelée *alexine* ou *cytase*.

Alors que les sérums normaux renfermeraient des alexines, les substances sensibilisatrices ne se produiraient que dans le sérum d'animaux immunisés, ce seraient encore des *immunisines*. Les alexines seraient des substances banales, les sensibilisatrices, seules, seraient spécifiques. Il y aurait là quelque chose qui rappellerait l'action d'un proferment vis-à-vis d'un ferment. Malheureusement on en est réduit à des suppositions.

On a rattaché la nature des anticorps à celle des ferments solubles d'après un certain nombre de caractères physiques, de solubilité (eau et glycérine), de précipitabilité (alcool), de destructibilité (par la chaleur au-dessous de 100°), par des caractères biologiques qui consisteraient dans leur spécialité d'actions (cette dernière d'ailleurs nullement démontrée), par l'accélération que produit, sur leur mode d'action, la chaleur fournie à l'individu; et peut-être aussi par une action catalytique démontrée au moins *in vitro*.

Il ressort néanmoins de toutes ces constatations qu'on n'est pas encore fixé sur leur nature chimique ni sur leur mode d'action dans l'organisme.

La nature de ces substances est, du reste encore fort controversée.

D'après Landouzy, en effet, il est absolument impossible de donner pour le sérum antitoxique chacun des caractères physiques, chimiques, organolaptiques, dynamiques sous lesquels la matière médicale donne d'habitude la description de ses agents. Pas d'odeur, pas de saveur, pas de couleur, pas de densité, pas de réactions chimiques person-

nelles à ces sérums: aucun des réactifs qui permettraient de déceler l'alkaloïde en dilution ne donnerait le moyen de savoir si l'on possède tel ou tel sérum et encore moins de le différencier d'un sérum voisin, l'antitétanique de l'antidiphthérique et celui-ci de l'antistreptococcique. Sa caractéristique — si on peut le dire — résiderait tout entière dans sa réaction biologique.

Il est possible, en effet, que la substance antitoxique se rapproche des albuminoïdes, mais si elle s'altère déjà vers 60°, elle offre une résistance remarquable à la trypsine, alors qu'elle est altérée par les acides et surtout les sels acides. La lumière jaune ou rouge serait sans action sur elle, tandis que la lumière bleue ou verte la détruirait.

Müller a essayé d'isoler l'antitoxine du sérum en précipitant la matière albuminoïde par l'alun de potasse et en l'isolant de la globuline par le sulfate d'ammonium. Le produit qui demeure en solution est mélangé d'une pseudo-globuline qui semble faire partie intégrale de sa molécule et qui ne dialyse pas. Tizzoni et Catani ont obtenu des résultats analogues. Oppenheimer s'est également occupé de la question.

Certains auteurs admettent que le sérum renferme une substance bactéricide. Pour Bordet, celle-ci siège dans les leucocytes qui la laissent diffuser dans le milieu ambiant, dans le sérum sanguin, après la coagulation. Sous son action, les microbes s'immobilisent, deviennent granuleux, s'accumulent et s'agglomèrent. Cette propriété aurait permis à Pfeiffer et à Widal de différencier les bacilles les uns des autres. Alors que Pfeiffer, Durham, Koll n'avaient vu là qu'une réaction d'immunité, Widal s'est demandé s'il n'y avait pas là une réaction d'infection applicable au diagnostic. De là est née la sérothérapie bactérienne.

A l'heure actuelle, le procédé d'immunisation le plus employé consiste à inoculer à un animal non réfractaire, au cheval ordinairement, soit de très petites doses de toxine, soit la toxine chauffée entre 60° et 70°, soit enfin la toxine modifiée dans son activité par son mélange avec une solu-

tion iodée légère (liquide de Gramm.). On peut employer aussi le trichlorure d'iode, les hypochlorites et dans certains cas l'antipyrine.

D'après Dziergowski, l'injection doit être sous-cutanée, l'antitoxine étant élaborée au niveau même de l'injection.

Comme nous le verrons bientôt, d'autres voies ont été proposées.

CHAPITRE III

Propriétés physiologiques des sérums

L'action physiologique des sérums antitoxiques est encore mal élucidée et il est difficile de se faire une opinion bien précise à ce sujet. Néanmoins on peut noter quelques constatations intéressantes.

Durham attribue au sérum une propriété fondamentale, celle de favoriser la leucocytose et il conseille leur emploi dans le but de faire intervenir les globules blancs contre l'action des microbes. Nicolas, au contraire, après avoir observé le sang des sujets soumis aux injections de sérum antidiphthérique, n'y retrouve qu'une action agglutinante qui lui fait attribuer au pouvoir bactéricide des humeurs une place importante à côté de leur rôle antitoxique et de la phagocytose. D'après lui, il n'y aurait pas une réaction antitoxique mais un simple processus de défense.

M. Sabrazès dans un travail sur la leucémie (Congrès français de Lille, 1895), a remarqué que la méthode sérothérapique produisait dans le sang une poussée considérable de leucocytes et il en a compté dans certains cas jusqu'à 40.000 éosinophiles par centimètre cube.

Il est d'un autre côté de toute notoriété que, sous l'action de la toxine diphthérique la rate est très légèrement aug-

mentée de volume, molle, parsemée d'ecchymoses sous-cap-sulaires extrêmement nombreuses; des débris nucléaires infiltrèrent les follicules de Malpighi, les cellules se multiplient activement et se transforment dans les follicules en mononucléaires adultes; dans la pulpe rouge en polynucléaires neutrophiles. D'après Sevestre et Martin on trouverait dans tout l'appareil hématopoïétique un processus de désintégration et de multiplication leucocytiques.

Simon a donc voulu savoir ce que devenaient les organes hématopoïétiques: rate, ganglions mésentériques, moelle osseuse, épiploon, appareil lymphoïde de l'intestin sous l'action du sérum antidiphthérique.

Pour les sérums antimicrobiens, on admet qu'il y a une action agglutinatrice ou fixatrice que nous avons définie plus haut, et d'autre part, un phénomène intime, mal expliqué d'ailleurs, qui se traduit par une hyperproduction de leucocytes qui n'est pas toujours sans inconvénient. Dans l'action des sérums antitoxiques sur le sang, on suppose la neutralisation des toxines par l'antitoxine. Cependant, plusieurs expériences ont montré qu'il fallait compter avec les réactions propres de l'organisme. En effet, les recherches faites dans le but de déceler le rôle réel des sérums antitoxiques sont suffisamment contradictoires. C'est ainsi que Roger et Josué trouvent après injection de sérum antidiphthérique faite à des lapins des modifications de la moelle osseuse touchant à de véritables altérations. Ces auteurs ont noté une poussée considérable d'hématies nucléées, en même temps qu'une profonde modification des myélocytes qui les a amenés à admettre que l'immunisation obtenue ne constituait pas, comme on le croit vulgairement, un phénomène passif. Il est vrai que d'un autre côté Bize et Billings ne trouvent que des modifications insignifiantes de la leucocytose totale et estiment que le pourcentage phagocytaire échappe à toute loi, aussi en concluent-ils que la participation active de l'organisme à l'immunisation n'existe pas. L'accord est loin d'être fait sur cette question; tandis que Bize constate une hypoleu-

cocytose constante avec les différents sérums antidiphthérique, antitétanique, antistreptococcique, Schlesinger et une foule d'autres auteurs ont trouvé régulièrement une hyperleucocytose. Dans le premier cas, par conséquent et contrairement à l'idée généralement admise, les leucocytes n'auraient à jouer aucun rôle dans la fonction antitoxique et tout se bornerait à des réactions chimiques, d'ailleurs mal définies.

Il ressort de ce chaos de faits que les réactions individuelles vis-à-vis des sérums dits immunisants, sont éminemment variables. Simon s'est proposé, pour résoudre la question, d'étudier d'une part le cycle des réactions du sang et des organes hématopoïétiques vis-à-vis de la toxine diphthérique et d'autre part la courbe de variation leucocytaire consécutive à une injection de sérum antidiphthérique.

De ses expériences il ressort nettement que, dans le dernier cas, le pourcentage des polynucléaires augmente en même temps que la leucocytose au début de l'injection, puis que les jours suivants, les lymphocytes et les mononucléaires prédominent et que loin de rester passif au cours de l'immunisation par le sérum, l'organisme réagit toujours et parfois d'une façon énergique. Peut-être trouvons-nous là la clef des intoxications post-sérothérapiques.

Voici d'après cet auteur, les différentes variations que l'on peut constater dans l'organisme.

Injection préventive de sérum :

A la première heure, les polynucléaires neutrophiles et les globules rouges envahissent tous les organes hématopoïétiques. Ils sont normaux.

A la deuxième heure, les cellules en diapédèse sont complètement ou en partie dégénérées. La réaction cellulaire se manifeste dans la moelle sous forme d'hématies nucléées à noyau bourgeonnant ou multilobé ; dans les organes lymphoïdes, sous forme de lymphocytes à noyau foncé ; ensuite, des cellules de la série myéloïde apparaissent.

Vers la quinzième heure, on est en pleine polynucléose sanguine et la destruction des hématies et des polynucléaires dans

la rate se trouve atténuée. Dans la moelle apparaissent de très nombreux myélocytes tandis que les hématies nucléées sont moins nombreuses.

Le troisième jour pendant la phase d'anémie avec le retour à la leucocytose normale et l'apparition de la formule de la convalescence se montrent à nouveau dans la rate et les organes lymphoïdes, tous les polynucléaires produits en excès pendant les phases précédentes et de très nombreux globules rouges; ils y sont détruits et c'est à ce moment qu'apparaissent les macrophages les plus actifs et les débris cellulaires les plus variés. La moelle réagit encore contre l'anémie terminale par une nouvelle production d'hématies nucléées et accessoirement de myélocytes neutrophiles.

L'auteur en conclut que le sérum antidiphthérique injecté seul chez un individu sain provoque des modifications intenses du sang et de tous les organes hématopoïétiques, que le cycle rationnel ainsi créé est le même qu'après injection de toxine diphthérique faite à petite dose: il est seulement plus court. L'immunisation passive par les différents sérums antitoxiques s'accompagne des mêmes processus que l'immunisation active obtenue par les toxines dans le cas d'une infection déclarée. Son action se superpose à celle de la toxine microbienne.

L'action de l'antitoxine se traduit donc par une destruction de polynucléaires suivie ordinairement d'une réaction compensatrice exagérée qui se manifeste dans beaucoup de cas dans le sang par une hyperleucocytose, dans la rate, par l'apparition de la transformation myéloïde. On a donc tort, pense-t-il, de croire que l'organisme demeure passif à l'égard du sérum; ce qui tendrait à prouver que l'innocuité du traitement sérothérapique dans beaucoup de cas est plus que douteuse.

Nous avons vu que la thérapeutique médicale basée sur l'emploi du sérum animal toxique d'une espèce à l'autre, d'un individu même à un autre, s'est fixée sur l'emploi du sérum de cheval, dont la toxicité relative paraît la moins ac-

centuée. Il a paru intéressant aux auteurs d'en connaître l'action pour savoir si certaines propriétés au désavantage de la méthode sérothérapique n'étaient pas inhérentes à ce véhicule de la substance supposée immunisante.

Roux et Borel ont étudié la toxicité des différents sérums animaux. Ils ont montré que ces sérums sont toxiques d'un animal à un autre, d'une espèce à une autre. Le sérum humain contient un poison convulsivant, le sérum de chien également; le sérum de bœuf est peu toxique; le sérum des cobayes et des lapins ont des toxicités différentes l'une de l'autre.

D'après M. Sevestre, le sérum de tous les chevaux n'a pas la même action thérapeutique. L'expérience lui a montré que certains d'entre eux possèdent une action toxique indubitable difficile à expliquer.

D'une série de dix expériences faites par M. Ferré il résulte que le sérum des chevaux normaux produit des résultats très variés par l'inoculation chez le cobaye et qu'il possède réellement une action qui, par rapport à la diphtérie par exemple, peut être à peu près nulle, de valeur moyenne et parfois plus considérable même que le sérum antidiphtérique.

D'après Fromaget, il paraît assez bien démontré que les différents sérums thérapeutiques dits immunisants et provenant du cheval antidiphtérique, antitannique, etc., ont une action identique parfois, vis-à-vis des infections les plus variées. Aussi y a-t-il lieu de se demander si ce n'est pas le sérum propre de l'animal qui a de l'action et non le sérum immunisé contre la diphtérie et le tétanos.

La question chez l'homme paraît très complexe et l'expérimentation à ce sujet est malheureusement très limitée.

Voici un tableau sur la toxicité relative des différents sérums qui montre le cas que l'on doit faire de l'action physiologique propre inhérente aux différents sérums. Quantité pour tuer un kilogr. de lapin:

Sérum de bœuf.....	9,22	cent. cubes.
— chien.....	10,55	—
— chat	13,50	—
— âne.....	117,00	—
— cheval	321,00	—

En ce qui concerne l'homme, on sait aujourd'hui que le sérum de cheval détermine dans l'organisme les mêmes modifications que les différents sérums dits immunisants produits par cet animal. On sait que chez le lapin il détermine une hyperleucocytose notable, une diapédèse peut-être moins intense et de nouvelles expériences montreraient sans doute qu'il y a là un phénomène important dépendant de l'action propre du sérum, que la thérapeutique a eu jusqu'ici le tort de négliger.

Pour essayer de conclure sur la valeur thérapeutique réelle des différents sérums, nous devrions disposer, dit M. Mongour, d'une double série d'observations comparables: la 1^{re} série comprenant les affections traitées par les sérums dits antitoxiques; la 2^e les infections traitées par le sérum de cheval normal.

Dans ces dernières années, en effet, des tentatives multiples ont été faites pour provoquer des hyperleucocytoses artificielles par l'injection de peptones, de protalbumines et de spermine. Ces injections semblent avoir exercé une influence favorable sur la marche des processus infectieux chez les lapins inoculés avec la bactériémie charbonneuse, le bacille du choléra et le pneumocoque. Que donnerait chez l'homme l'hyperleucocytose produite par les injections de sérum de cheval normal au cours de certaines infections? Il serait sans doute intéressant d'élucider cette question de thérapeutique générale.

Dans le même ordre d'idées, et à propos de la pratique actuelle des injections sous-cutanées ou intra-veineuses des sérums artificiels et sérothérapiques, M. Bosc et Vedel ont étudié les effets des doses mortelles et non mortelles de

l'eau distillée, de l'eau ordinaire et des sérums normaux. Les auteurs ont conclu que, de même que pour l'eau distillée, l'action des injections sérothérapiques est loin d'être indifférente et que, à des doses variables, elle produit dans la circulation des modifications qui rappellent de près les intoxications (strychnine).

L'expérience a montré également que toute cause morbide fait baisser le pouvoir antitoxique. Chaque cheval immunisé arrive à un degré maximum d'action antitoxique et dès lors, les nouvelles injections bien loin de l'exalter diminuent cette action. On sait aussi que les chevaux qui ont subi des saignées répétées ont un sérum plus noscif (intoxications) que ceux que l'on a saignés en blanc après l'immunisation maxima.

Mais un autre facteur intervient dans l'action physiologique des sérums immunisants.

Ainsi que l'a montré Charrin, un même microbe pathogène est susceptible de produire des sécrétions multiples et extrêmement variables soit dans un milieu de culture, soit chez un sujet. Il y aurait peut-être, là aussi, une explication de la grande variabilité curative des sérums.

M. Roger, lui aussi, en expérimentant sur différentes associations microbiennes a vu que les effets de ces associations étaient variables suivant l'espèce des animaux en expérience. C'est ainsi que les effets du charbon sont neutralisés par certaines associations microbiennes chez le lapin, tandis que les cobayes succombent.

Invoker une action sur la phagocytose, sur la diapédèse, c'est donner une explication valable pour un cas, insoutenable pour un autre et ainsi on se trouve mis en garde contre la tendance moderne de faire profiter la médecine humaine de certaines recherches expérimentales.

CHAPITRE IV

Des incompatibilités organiques des sérums

Dès 1894, à la Société de Médecine Berlinoise, l'efficacité des injections préventives fut mise en doute et leur action sur les reins fut constatée par un certain nombre de médecins. On admit même que ce genre de médication offrait parfois des dangers manifestes qui devaient rendre le praticien prudent dans son emploi.

Legendre a observé un certain nombre d'accidents post-sérothérapiques, ces derniers peuvent même persister assez longtemps et se déclarer quelques jours après l'application du traitement. Il a vu survenir des diarrhées, des vomissements, des troubles urinaires, des altérations graves du rein et des éruptions cutanées rebelles. Dans beaucoup de cas, les malades n'étaient pas à l'abri d'accidents infectieux assez graves: paralysies et néphrites.

De la discussion ouverte au Congrès de Budapest, sur la sérothérapie il ressort que les injections des différents sérums produisent souvent des éruptions quelquefois mal définies, mais le plus souvent semblables à l'urticaire et d'un autre côté un certain nombre d'accidents notamment les mouvements fébriles rappelant ceux consécutifs aux éry-

thèmes infectieux. De plus, on connaît quelques cas de paralysie, localisés ou généralisés consécutifs à cette méthode.

Charrin ne croit pas qu'on doive assimiler les injections de sérum normal d'animal immunisé aux solutions aqueuses minéralisées, qu'on appelle sérum artificiel. Le sérum, même normal, produit souvent très rapidement des effets toxiques que la thérapeutique ne doit pas négliger. Le sérum frais paraît toutefois donner moins d'accidents que celui préparé depuis un certain temps. D'après ce même auteur, les substances toxiques ou antitoxiques paraissent localiser leur action sur les organes ou éléments en voie de moindre résistance. Peut-être trouverait-on là une cause des idiosyncrasies qui se manifestent dans la méthode sérothérapique.

MM. Charrin et Desprez, dans des recherches analogues, ont montré que les mêmes injections modifient considérablement la sécrétion de l'urée, la pression vasculaire, et la température, et à propos des sérums, thérapeutiques ils admettent que leur action (succès ou accidents) peut être attribuée aux modifications organiques qu'ils produisent et non directement à l'affection elle-même.

M. Variot (mars 1895) a communiqué à la Société médicale des Hôpitaux, des observations intéressantes relatives aux effets des injections de sérum à dose de 20 c.c. faites sur des enfants, à titre préventif; elles ont amené de l'élévation de température, une accélération des battements du cœur, des éruptions et quelquefois de l'albuminurie. L'auteur conclut que les effets des injections sérothérapiques sont trop sérieux pour qu'on généralise leur emploi prophylactif.

Dans la sérothérapie antityphique, M. Chantemesse a noté un certain nombre de cas d'érythèmes consécutifs, à l'emploi du sérum. Dans certains cas, il se produit une réaction fébrile généralement modérée, dans quelques cas très violente.

Pour diagnostiquer les éruptions consécutives au traite-

ment sérothérapique, Lobligeois a montré que les urines des malades présentent toujours la diazo-réaction d'Ehrlich que l'on retrouve dans les différentes intoxications médicamenteuses, ce qui permettrait de les différencier des exanthèmes de la scarlatine ou de la rougeole.

M. Mongour a montré que ces injections sérothérapiques produisaient des modifications importantes (albumine, etc.), que l'on ne retrouverait pas dans l'injection intra-veineuse et il conseille d'employer cette voie.

Cassaët parlant de l'action du suc hépatique, contre le prurit et l'urticaire particulièrement post-sérothérapiques estime qu'il ne faut pas toujours incriminer le plus ou moins de toxicité des sérums à employer, mais qu'une grande part de réaction individuelle devait revenir au plus ou moins de puissance antitoxique des organes et du foie en particulier. Il y a donc là une réaction individuelle propre au sujet, dans laquelle l'action d'un suc antitoxique a eu pour résultat de produire un arrêt des phénomènes toxiques.

D'après M. Marcel Labbé, les toxines microbiennes et aussi les substances antitoxiques du sérum auraient une action manifeste sur l'hémoglobine. L'antitoxine diphtérique fournirait de la méthémoglobine.

MM. Mairet et Bosc ont étudié la toxicité des différents sérums sanguins et attribuent leurs effets toxiques à leur action coagulatrice. Toutefois ils reconnaissent que du sérum privé de cette dernière propriété demeure encore fortement toxique.

A propos des accidents post-sérothérapiques, Bechkler a montré que le chauffage des sérums constituerait une mesure prophylactique à peu près certaine.

A. — A la suite des injections du sérum antidiphtérique, on observe fréquemment une éruption d'urticaire qui apparaît le plus souvent dans les huit jours qui suivent le commencement du traitement. Cette éruption peut être accompagnée d'une légère élévation de température; elle disparaît sans causer de malaise notable. Plus rarement, on voit survenir des éruptions mal définies. (érythèmes polymorphes) avec mouvement fébrile. Exceptionnellement, on observe des gonflements articulaires douloureux qui accompagnent l'éruption et dans ce cas, l'état fébrile pourra se prolonger plusieurs jours. Les adultes sont peut-être plus sujets que les enfants à ces manifestations érythémateuses fébriles (1).

A propos de la valeur du sérum antidiphtérique, le docteur Kissowitz fit à la société impéριο-royale de Vienne, janvier 1895, une longue communication contre le traitement par le sérum antidiphtérique. Il nie que la mortalité ait baissé depuis l'adoption de ce traitement. Il dit que ce traitement est absolument nuisible, soit à titre préventif, soit à titre curatif et que sur 67 enfants qui avaient reçu des injections préventives, 13 ont eu, dit-il, la diphtérie et 2 sont morts.

Hanseman a constaté dans un ensemble de 300 injections de sérum antidiphtérique de Behring, appliquées préventivement, que dans des cas fréquents, cette médication a pu exercer une action nuisible sur la peau ou sur les reins.

Des cas de mort ont été signalés à la suite d'injection préventive de sérum antidiphtérique. Un des premiers et des plus retentissants fut celui de l'enfant du professeur Langerhans, de Berlin.

MM. Guinon et Rouffilange, dans la « Revue des maladies de l'Enfance », mars 1895, rapportent un cas de mort. Il s'agit d'un enfant de 3 ans, qui reçut 40 centimètres cubes

(1) Masse (*Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, mars 1895).

de sérum; il s'ensuivit un érythème papulo-ortié de l'albuminurie, puis de l'anurie, des convulsions suivies de coma mortel, M. Moizard, comme nous le verrons, en relate un cas (observation).

A la Société médicale des Hôpitaux (mai 1896), Variot rapporte un nouveau cas de mort chez un enfant traité par le sérum antidiphtérique de Roux.

Wernicke signale dans la sérothérapie préventive de la diphtérie toute une série de cas d'accidents, les uns consistant en exanthèmes et lymphangites, les autres en arthrites et névrites dont quelques-unes parfois mortelles.

Marfan rapporte à la Société de Médecine, (février 1905), neuf cas indubitables d'accidents dus aux injections de sérum antidiphtérique faites dans un but préventif; les accidents se sont étendus depuis de simples éruptions urticariennes, jusqu'à des myalgies, des arthalgies, même des névrites. Les phénomènes d'hypersensibilisation ou d'anaphylaxie bien établis par Arthus, seraient dus à l'existence de précipitines dans le sang des individus injectés et montreraient une fois de plus, d'après l'auteur, combien vagues et empiriques sont nos données sur la technique sérothérapique.

Mendel rapporte un cas d'exanthème hémorrhagique généralisé et un cas d'épistaxis profuse à la suite d'injection préventive de sérum antidiphtérique.

Raulin (1) cite une série d'accidents qui se produisent quand on ne tient pas compte de la courbe de la température de l'état du cœur, des reins, du système nerveux et d'une manière générale des phénomènes d'intoxication qui pourraient se produire dans l'organisme. Comme accidents de première importance, il cite les néphrites, l'anurie, et l'albuminurie survenues au cours du traitement sérothérapique.

(1) Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux (juillet 1900).

Hamburger et Moro relatent un grand nombre de cas d'accidents éruptifs consécutifs à la sérothérapie antidiphthérique. Ils attribuent ces accidents au sérum lui-même qui offrirait vis-à-vis des anticorps du sang de l'individu injecté une réaction précipitante produisant des thromboses intra-cutanées au cours de l'éruption. D'après ces auteurs, les différents sérums présenteraient une variabilité de constitution et d'action très marquées et pour les sujets eux-mêmes une réaction vis-à-vis de ces derniers les plus variables pouvant aller des simples intolérances aux intoxications graves.

D'après Comby, dans un nombre de cas très appréciables, 14 à 16 0/0 environ, les injections préventives de sérum antidiphthérique sont suivies d'érythèmes variés, d'éruptions scarlatiniformes et de douleurs rhumatoïdes parfois rebelles. Une réserve s'impose dans cette pratique sérothérapique.

M. Mongour a constaté une série d'accidents post-sérothérapiques dans la diphtérie préventive: éruptions précoces ou tardives, arthralgies parfois très douloureuses, généralement de courte durée.

Cassaël, à la Société de Biologie, relate trois cas d'individus dépourvus de tares héréditaires diabétiques ou cutanées présentant des phénomènes intenses d'urticaire et de démangeaisons consécutifs à des injections préventives de sérum antidiphthérique. L'auteur estime qu'à côté de la toxicité éventuellement possible des sérums employés, il faut tenir compte de la réaction individuelle et de la plus grande puissance antitoxique des organes et du foie en particulier.

M. Gaillard cite une observation de rhumatisme post sérothérapique à la Société de Chirurgie (juillet 1895).

Des arthropathies ont été signalées par Follin, Brœck 1873, Muller 1878, Fritz 1880, Wocher 1883, Henoch, De la Personne et elles ont été particulièrement bien décrites par Lyonnet et Bernardberg. Elles peuvent reproduire le tableau clinique du rhumatisme (Moizard, Gaillard).

M. Thibierge relate une observation sur les manifestations articulaires et cutanées, accompagnées de fièvre violente, avec agitation, délire, albuminurie et anurie, le tout terminé par la guérison.

M. Soulé, en traitant pour une diphtérie caractérisée un enfant de cinq ans, a vu à la suite de ce traitement sérothérapique après la troisième injection se produire une éruption urticarienne accompagnée de démangeaisons très vives et de douleurs musculaires siégeant surtout aux membres inférieurs, si intolérables, qu'elles arrachaient des cris aux malades. Elles durèrent environ 8 jours. La dernière injection pratiquée un mois après, produisit les mêmes effets.

OBSERVATION I

Accidents suivis de morts à la suite d'injection préventive de sérum antidiphtéritique

A la Société médicale des hôpitaux MM. Moizard et Bouchard communiquent un cas d'angine non diphtéritique traitée par le sérum et suivie de mort. « J'ai observé récemment avec M. L. Bouchard, dit M. Moizard, une petite fille âgée de six ans, qui fut prise le 6 avril dernier d'une angine d'apparence non herpétique avec fièvre modérée. Un ensemenement fut fait, et sans attendre le résultat de l'examen bactériologique, qui démontra l'absence du bacille de Lœffler, on injecta à cette petite fille 10 c. c. de sérum provenant de l'Institut Pasteur. Le lendemain et le surlendemain les fausses membranes se détachèrent, l'état général s'améliora et tout faisait espérer une prompte guérison lorsque, le sixième jour qui suivit l'injection, on vit la température remonter brusquement à 40°6 ; en même temps survinrent les phénomènes généraux graves ; abattement, insomnie, etc. Les jours suivants l'état resta le même, mais je constatai en outre l'existence, au niveau du point où avait été pratiquée l'injection de sérum d'une petite éruption ortiée. Cette éruption gagna ensuite tout le tronc ainsi que les membres et revêtit l'aspect scarlatiniforme. La température se

maintint au-dessus de 40°. Il n'y avait pas d'albumine dans les urines. Le 12 mai après une nuit très agitée, alors que la gorge était depuis longtemps guérie et ne présentait même plus trace de rougeur, la petite malade fut prise de convulsions généralisées et succomba quatre heures plus tard. »

La mort dans ce cas, ne me paraît pouvoir être attribuée qu'à l'injection de sérum pratiquée d'une façon préventive avant que l'on connût le résultat de l'examen bactériologique des fausses membranes de la gorge. Le rein en effet ne saurait être mis en cause puisqu'il n'y a jamais eu d'albumine dans l'urine, sauf peut-être dans les derniers jours où l'on en retrouve des traces.

La dose de sérum ayant été plutôt faible (10 c. c.) et la provenance de ce sérum ne pouvant être incriminée, on ne peut expliquer la mort de la petite malade que par l'action des toxines du sérum sur le système nerveux central.

La conclusion qui me paraît se dégager de ce fait, c'est que dans les cas douteux, il ne faut pas injecter préventivement du sérum, mais qu'on doit attendre avant d'intervenir le résultat de l'examen bactériologique.

(*Gazette hebdomadaire des sciences médicales*, N° 28, p. 352,
14 juillet 1895.)

OBSERVATION II

(Sabrazès et Delaunay).

Éruptions scarlatinoïdes et urticariennes successives, après sérothérapie antidiphthérique préventive.

L. B..., 24 ans, marin, entre dans le service des maladies infectieuses le 20 mai 1905. On ne relève rien de notable dans ses antécédents héréditaires. Il n'accuse lui-même aucune maladie antérieure, sauf quelques furoncles et quelques maux de gorge passagers.

Le 19 mai, à son réveil, il s'est senti souffrant, ayant une sensation de corps étranger dans la gorge. En s'examinant dans une glace il a vu

sa gorge rouge : en même temps il se plaignait de courbature prononcée et de malaise général ; il ne se souvient pas d'avoir éprouvé de frisson et il n'a pas eu conscience d'avoir eu la fièvre. Le soir les phénomènes s'accroissent ; il va consulter un médecin qui le fait entrer à Pellegrin.

Il était arrivé du Sénégal le 12 mai ; ce n'est que le 17 qu'il commença à se sentir malade. Il n'a pas eu connaissance qu'il y eût soit des diphtériques soit des scarlatineux dans les lieux où il a séjourné. Injection préventive de sérum (20 cc.), le lendemain à quatre heures.

Vers six heures, environ deux heures après, le malade s'est aperçu d'une éruption qui ne s'était accompagnée d'aucune sensation de chaleur, de prurit, de douleur au point d'injection. Elle était constituée par de petits placards rouges et par un pointillé rougeâtre remarquable surtout sur les cuisses et les jambes. La face, la poitrine, le ventre étaient indemnes ; quelques taches sur les bras et les avant-bras. A ce moment la température était plus élevée (40°) et la courbature beaucoup plus marquée. L'urine ne contenait ni sucre ni albumine, la diazo-réaction était négative. Indicanurie en léger excès. Hypochlorurie (3 gr. 40). Régime lacté.

Le 22 mai l'éruption est floride, elle consiste en placards rouges sur certains points et sur d'autres en un pointillé donnant à la peau un aspect granité, surtout marqué aux membres inférieurs. Assez intense sur les cuisses, les jambes et le dos, elle l'est moins sur les bras et les avant-bras ; elle respecte complètement la face, la poitrine et l'abdomen. D'après les dires du malade, cette éruption serait restée telle qu'elle est apparue, sans aucune tendance à l'extension. On note l'existence de quelques ganglions axillaires. Le 23 mai l'éruption présente les mêmes caractères qu'hier, elle ne s'est nullement étendue et ne cause ni prurit ni sensation désagréable de cuisson. La langue est humide, non tremulante, ne desquame pas et ne présente pas l'aspect framboisé.

Le 24 mai une seconde injection de sérum antidiphtérique est pratiquée à une heure de l'après-midi. Après cette injection, le malade n'a ressenti ni frisson, ni courbature, ni sensation de chaleur. On constate le lendemain que l'éruption a pris sur le dos et les jambes une couleur plus rouge, le piqueté est beaucoup plus net. En

même temps est apparue sur l'abdomen, le scrotum et la poitrine jusque là respectés, une éruption de même caractère que la première, mais moins rouge et moins foncée.

Le 25 mai l'éruption a disparu sur l'abdomen et la poitrine; elle persiste encore, mais atténuée sur le dos et les membres inférieurs.

Le 26 mai, nouvelle injection de sérum de 10 cent. cubes, l'éruption a pâli, on la retrouve cependant encore sur les cuisses, les jambes, un peu sur le ventre. Autour du point où a été faite la seconde injection, on note une collerette de macules plus rouges sans empâtement ni douleur.

Le 29 mai, un peu avant midi, est apparue une éruption urticarienne intense sur tout le bas-ventre autour de la région où a été faite la dernière injection. Cette éruption est accompagnée d'un prurit très violent. L'endroit où a été faite la troisième injection de sérum est situé au milieu d'un placard éruptif; il n'y a cependant ni gros œdème ni foyer inflammatoire juste au point piqué. Antérieurement le malade n'était nullement sujet à l'urticaire et même n'en avait jamais eu.

(Sabrazès, *Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, juillet 1905.)

OBSERVATION III

(Davezac)

Accident consécutif à une injection antidiphtérique préventive.

Le jeune X..., huit ans, reçoit une injection préventive de sérum antidiphtérique à l'occasion d'une angine pultacée de nature indéterminée. Dès le lendemain apparaît au voisinage de la région inoculée un œdème phlycténulaire qui envahit rapidement les jambes, la cuisse, les bourses et même le gland. L'œdème disparut après quelques jours, les phlyctènes demeurèrent quelque temps encore. Cette intoxication sérothérapique due au sérum antidiphtérique se produisant au même moment chez un autre enfant à la suite d'injection antitétanique préventive, laisse supposer au praticien la possibilité des idiosyncrasies vis-à-vis des antitoxines sérothérapiques.

(Davezac, *Société médicale des Hôpitaux de Bordeaux*, juin 1907.)

OBSERVATION IV (personnelle)

**Erythème et douleurs rhumatoïdes consécutives à une injection
de sérum antidiphthérique.**

Madame G..., commerçante à Bordeaux, a présenté le mois dernier à la suite d'un refroidissement une angine douloureuse dont le diagnostic bactériologique n'a été aucunement pratiqué. Suivant la méthode en usage, son médecin traitant lui a infligé à tout hasard le traitement sérothérapique antidiphthérique qu'il pratiqua dans des conditions d'asepsie ordinaires. Dès le lendemain, Madame G... présente un œdème très accusé au point d'inoculation ; deux jours après apparaissait un exanthème scarlatiniforme qui gagna l'épaule et l'avant-bras. En même temps survinrent des douleurs rhumatoïdes dans les articulations du coude et de l'épaule. Et si l'œdème a peu à peu rétrogradé, l'érythème persiste encore ainsi que les douleurs, et l'impotence fonctionnelle du bras est, aujourd'hui encore, c'est-à-dire trois semaines après, à peu près absolue.

* * *

En ce qui concerne les éruptions post-sérothérapiques, on considère que ces dernières se produisent habituellement du 8^e au 10^e jour et par exception du 3^e au 25^e. Dans les observations de MM. Sabrazès et Delaunay, nous voyons que celles-ci se produisirent le lendemain même de la piqûre ; sous l'action d'une 2^e injection, l'éruption scarlatinoïde a subi une nouvelle poussée, s'est accrue, s'est éten-

due. Deux jours après elle était encore floride. Nous avons vu qu'on attribue cette réaction à l'action précipitante du sérum sanguin du malade (Marfan). Or, dans le cas présent celle-ci n'existait pas. La même observation nous montre que la troisième injection est suivie d'une éruption violente et urticarienne envahissant le bas-ventre et accompagnée d'un prurit intense. Les auteurs estiment que ces éruptions scarlatinoïdes si souvent constatées, relèvent de l'action du sérum étranger.

D'après Courmont, la grande majorité des accidents produits par les sérums thérapeutiques seraient dus à leur emploi par la voie sous-cutanée et seraient fortement atténués dans l'inoculation intra-veineuse. D'après Charrin, il faudrait tenir un grand compte, par l'action bactéricide des sérums, du rôle des acides de l'organisme. Il paraît évident que ceux-ci diminuent d'une part cette action et que d'autre part ils augmentent la toxicité relative.

M. Masoin a montré que les substances injectées par cette voie disparaissaient très rapidement du sang (20 à 30 secondes pour la Diphtérie et le Tétanos) alors que par l'injection sous-cutanée, ces substances sont éliminées très rarement et deviennent susceptibles de noscivité.

Faut-il injecter tous les sujets qui ont un produit pul-tacé sur l'amygdale. Ce serait là une grande exagération. Quand ces produits se manifestent chez des malades qui ont eu la fièvre, qu'ils sont blanchâtres, logés dans les follicules de l'amygdale, qu'ils ne se reproduisent pas rapidement après avoir subi un traitement antiseptique local, l'injection est inutile. Le diagnostic clinique doit nous servir à patienter pour faire l'injection. Cependant, il faut la faire avant tout examen bactériologique si le produit pul-tacé est grisâtre, résistant, adhérent, si la pâleur du sujet s'est brusquement manifestée, et si les ganglions sous-maxillaires sont volumineux et douloureux. Il ne faut pas faire de sérothérapie à tort ou à travers (Rendu).

* * *

B. — Depuis quelques années, les chirurgiens ont porté plus particulièrement leur attention vers le traitement du tétanos par les injections de sérum antitétanique découvert par Behring et Kitasato en 1890. Il est démontré actuellement que les injections sous-cutanées n'ont pas d'effet curatif sur le tétanos confirmé, mais un simple rôle préventif. En 1898. Roux et Borel avaient pensé tourner le problème, et agir plus efficacement en injectant directement le liquide dans la substance cérébrale. Quelques résultats encouragèrent tout d'abord dans cette voie (Quénu, Ombredonne, Morèstin, etc.). La statistique globale des faits réunis au nombre de 24 en un an, a donné 74 0/0 de morts, proportion à peu près analogue à celle fournie jusque là par le seul traitement médical. (Courmont).

D'après Landouzy, les faits publiés en France et en Italie sur les injections curatives de sérum antitétanique ont montré l'inanité de la méthode, inanité telle qu'elle semble avoir pour le moment été abandonnée en Europe presque complètement pour ne s'appliquer qu'au traitement préventif du tétanos dont les preuves sont encore à faire.

Dans une observation relative à un succès apparent du sérum antitétanique, Quénu montre que la sérothérapie n'est réellement efficace qu'accompagnée du traitement médical (chloral, morphine) et que les diverses observations publiées ne prouvent rien en faveur de l'action curative du sérum.

D'après Wasserman, la sérothérapie préventive du tétanos, si elle n'est pas toujours nuisible est d'une façon à peu près certaine dénuée de toute valeur.

A propos du Tétanos, M. Reynier rapporte à la Société de Chirurgie (Juin 1901), la relation d'une petite épidémie de tétanos post-opératoire et il montre que malgré l'emploi régulièrement suivi de la sérothérapie préventive, les décès se produisirent dans tous les cas (1).

Courmont a pratiqué une série d'injections de sérum thérapeutique par la voie sous-cutanée. Dans la sérothérapie antitétanique préventive, notamment, il a constaté des accidents fréquents et estime qu'ils ne se produisent pas par la voie veineuse (2).

A la Société de chirurgie, Juillet 1895, Gaillard cite une observation de rhumatisme polyarticulaire consécutif à une injection de sérum antitétanique.

Suivant Tixier, il est très courant de rencontrer dans la thérapeutique par injections préventives de sérum antitétanique, un ensemble d'érythèmes scarlatiniformes parfois très accentués, soit après la première injection, soit quand celle-ci est réitérée. Il y a là certaines contre-indications qui dans la pratique demandent un examen attentif.

Nathan signale dans les accidents produits par le sérum antitétanique une sensation paresthésique dans la sphère des deuxième et troisième doigts de la main et une éruption spontanée des bulbes et d'ulcérations suppuratives à leur niveau.

(1) Soc. méd. des hôpitaux. Juin 1905.

(2) Calmette conseille l'emploi du sérum antitétanique desséché comme moyen prophylactique. Ce dernier conserverait indéfiniment son activité préventive, malheureusement on n'a aucun exemple de cette réaction,

OBSERVATION I

(Davezac)

Erythème consécutif à une injection antitétanique préventive.

Monsieur le Docteur Davezac de Bordeaux, à la suite d'une blessure insignifiante, reçoit le 2 et le 13 novembre 1900, deux injections de 10 cent. cubes de sérum antitétanique. Après chacune des injections et notamment après la seconde il éprouva, dès les premières heures un érythème fort désagréable qui s'étendit à toute la région du flanc correspondant à la piqûre. Cet érythème ne rétrocéda qu'après plusieurs jours de repos et une médication appropriée.

(Davezac, Contribution à la sérothérapie du tétanos. *Gaz. heb. des sciences médicales de Bordeaux*, 1901.)

OBSERVATION II

(Davezac).

Accident consécutif à la sérothérapie antitétanique préventive.

Un enfant de 10 ans reçoit à la suite d'un traumatisme compliqué de plaie pénétrante, une injection de sérum antitétanique que pratiqua Monsieur le Docteur Davezac en s'entourant de toutes les conditions d'asepsie désirables. L'injection de 10 centimètres cubes est pratiquée à la partie antéro-externe de la jambe. Deux jours après l'injection, on vit se développer sur la partie inoculée, la jambe tout entière, la cuisse et même la verge, un érythème bronzé accompagné d'œdème qui ne rétrocéda qu'après plusieurs jours de traitement approprié.

M. le Docteur Davezac considéra à ce moment-là le phénomène comme un cas particulier d'idiosyncrasie analogue aux idiosyncrasies médicamenteuses ou alimentaires que l'on rencontre malheureusement chez beaucoup de sujets.

(*Société médico-chirurgicale des hôpitaux*, janvier 1907.)

OBSERVATION III (personnelle)

**Érythème et névrite consécutifs à une injection de sérum
antitétanique.**

Mademoiselle G..., vingt et un ans, le 3 mars dernier a été renversée par un bicycliste dans une rue de Bordeaux et s'est fait, sur le bord du trottoir, une écorchure dans la région antéro-externe de la jambe. Après évanouissement, elle a été amenée à l'hôpital où on lui fit un lavage antiseptique, un pansement et une piqûre préventive de sérum antitétanique à la région externe de la jambe. Elle rentre chez elle en voiture et dès le lendemain au voisinage du point inoculé apparaît une rougeur avec légère inflammation et le surlendemain un érythème qui gagna rapidement la partie externe de la jambe et le dos du mollet. La marche devint pénible et la malade dut garder la chaise-longue. Une douleur intolérable survint, partant du point inoculé et s'irradiant vers la région externe du pied. On lui fit prendre des bains locaux et on appliqua sur la partie malade des pansements humides et une pommade résolutive à l'iodure de plomb. L'érythème et l'inflammation rétrocédèrent après huit jours de ce traitement mais avec grande lenteur. La malade commença à marcher vers le 12 mars, d'abord péniblement puis plus facilement. Cependant elle conserve une certaine raideur du pied, une gêne fonctionnelle accentuée par la fatigue et par instants, jusqu'à ces jours-ci, des douleurs fulgurantes sur le trajet des extenseurs et dans le voisinage de la malléole externe. La blessure insignifiante était entièrement cicatrisée, dix jours après l'accident, sans inflammation d'aucune sorte, ni suppuration.

OBSERVATION IV (Personnelle)

**Névrite toxique rebelle consécutive à une injection de sérum
antitétanique.**

Le mercredi 10 mai dernier, M. G. L..., négociant, âgé de cinquante ans, en voulant aider à la descente d'une barrique en cave s'est écorché

le dos de la main dans la région située entre l'index et le médus. La plaie large de deux centimètres, profonde d'un demi-centimètre n'intéressait ni les vaisseaux, ni les tendons, ni les os. C'était en somme une simple déchirure cutanée produite au contact du mur de la cave.

Après un pansement sommaire à l'eau boriquée M. L... se rend aussitôt à l'hôpital Saint-André auprès de M. le docteur Villar qui lave la plaie à l'eau oxygénée, au cyanure de mercure, et fait un pansement sec à la gaze et au coton. Il n'y a eu aucune intervention chirurgicale.

Le lendemain on décida, suivant en cela une coutume très habituelle dans nos hôpitaux, de faire par simple mesure de sûreté une piqûre de sérum antitétanique. M. le docteur Villar la pratiqua lui-même avec toute la pratique aseptique dont il est coutumier. Dès le lendemain 13 mai, on constatait au niveau du point de l'inoculation qui avait été faite à la partie externe et moyenne de l'avant-bras, dans le tissu cellululaire sous-cutané, une légère inflammation représentant la surface d'une pièce de cinq francs. Dans la soirée l'inflammation augmenta accompagnée de quelques douleurs et le lendemain la peau devenait tendue, chaude et luisante au point injecté et sur une surface de plusieurs centimètres carrés. Sur les conseils d'un médecin ami de la famille, des pansements humides et chauds furent appliqués sur la région tuméfiée, qui eurent pour résultat une atténuation d'ailleurs momentanée de l'œdème.

En effet trois ou quatre jours après, l'inflammation reprit et gagna rapidement la partie interne de l'avant bras se dirigeant d'abord vers l'épaule puis descendant vers le poignet.

A ce moment, l'œdème est généralisé à tout le bras et l'avant-bras, s'étendant de l'articulation de l'épaule à celle du poignet, celle-ci n'ayant jamais été dépassée. En conséquence, le point de la blessure demeura toujours en dehors de la zone œdémateuse. A l'examen le bras montre à sa partie interne une traînée lymphangitique nette et, à la palpation, les ganglions axillaires se montrent fortement engorgés.

Le lundi 18 mai, six jours après la piqûre, les douleurs sont devenues tellement fortes et l'œdème tellement accusé, que M. L... revient à l'hôpital où M. Dubourdieu, interne de garde, après examen du sujet, conclut à une lymphangite post-sérothérapique et conseille le repos,

les pa sements humides et dans la crainte d'un phlegmon donne le conseil de faire appeler un chirurgien. M. le docteur Cannaguiet, interne et remplaçant de M. le docteur Villar, constate que la température atteint $38^{\circ} 2$, que la lymphangite est très accusée et dans la crainte d'un phlegmon diffus pense un moment à faire de larges débridements. M. le docteur Villar, à son tour, confirme le diagnostic et applique le traitement médical, bains de bras antiseptiques, etc. Avec cette méthode la lymphangite rétrocéda et l'œdème disparut après douze à quatorze jours. Toutefois une certaine gêne fonctionnelle persista dans les articulations et les synoviales tendineuses. Le samedi soir 6 juin, un mois environ après l'inoculation, M. L... ressentit un point douloureux intolérable à l'endroit où avait été faite la piqûre, douleur qui s'irradia à la fois à l'épaule et aux poignets. Dès le lendemain la douleur primitive disparaissait, mais une douleur spontanée persistante à exacerbation vespérale s'installait au-dessus de la région articulaire de l'épaule intéressant le deltoïde et surtout le trapèze. Le premier diagnostic porté par le médecin traitant fut celui de rhumatisme articulaire. On lui fit le traitement de cette affection, mais le malade n'en obtint aucun avantage. Après huit jours de traitement la douleur n'avait pas du tout rétrocedé. En désespoir de cause M. L... se décida à aller trouver M. le docteur Dèbédât, afin d'essayer la méthode électrothérapique.

A l'examen du malade M. le docteur Dèbédât constata une atrophie musculaire dans la région deltoïdienne et sus-acromiale. Aux réactions électriques il y avait seulement diminution de l'excitabilité faradique. Actuellement, la névrite est en voie d'amélioration, mais l'impotence fonctionnelle du membre est encore accusée.

A l'examen du malade, on constate une légère atrophie musculaire dans la région deltoïdienne et sus-acromiale, une légère adduction du bras, une impotence fonctionnelle relative des articulations et un point douloureux au contact du radial dans la gouttière de torsion. Il y a une parésie manifeste de la première phalange de l'index et du pouce et le malade accuse un toucher défectueux et désagréable.

Le 20 au soir, nous avons encore examiné le malade qui se plaint toujours de sa douleur dans la région sus-acromiale, d'un tiraillement désagréable dans toute l'étendue du bras suivant la gaine des exten-

seurs. La douleur très accentuée dans la journée s'exaspère dans la soirée et durant la nuit, pour rétrocéder dans la matinée. La blessure est entièrement cicatrisée depuis trois semaines.

* * *

Delbet a communiqué une série d'arguments à la Société de Chirurgie (juin 1908), contre la sérothérapie préventive du Tétanos.

1^o L'emploi des injections préventives n'a pas influencé la mortalité par tétanos à Paris.

De 1886 à 1890, c'est-à-dire avant la connaissance de la sérothérapie préventive: 135 décès;

De 1891 à 1895, encore avant l'injection de sérum préventif: 138 décès;

De 1896 début de la sérothérapie à 1900, cette mortalité a augmenté: 176 décès;

De 1901 à 1905, cette mortalité baisse, mais reste encore à 153 décès.

2^o Le Tétanos se déclare très souvent malgré les injections préventives de sérum. Delbet rapporte 41 cas.

Dans 10 cas, le tétanos est survenu du 17^e au 18^e jour après l'injection du sérum:

Cas de Mauclore.....	17 jours.
— Pochhammer.....	21 —
— Dionis du Séjour.....	21 —
— Kocher.....	21 —
— Rémy.....	39 —
— Jacobson et Pease.....	47 —
— Sutter.....	48 —
— Julliard.....	49 —
Bordeaux Lanelongue.....	57 —
— Terrier.....	87 —

Dans 8 cas du 11^e au 14^e jour :

Cas de Jacobson et Pease.....	11 jours.
— Jacobson et Pease.....	11 —
— Reynier.....	11 —
— Reclus.....	11 —
— Bongle.....	11 —
— Monod.....	11 —
— Reynier.....	14 —
— Maunoury.....	14 —

Dans 13 cas de 2^e au 10^e jour :

Cas de Vidal.....	2 jours.
— Haltenhoff.....	2 — 1/2
— Krafft.....	5 —
— Grenda.....	5 —
— Maucelaire.....	6 —
— Lotheisen.....	6 —
— Kuster.....	6 —
— Bär.....	6 —
— Wendel.....	6 —
— Terrier et Mercadé.....	8 —
— Thiéry.....	9 —
— Lop.....	9 —
— Tixier.....	8 à 10 jours.

Comme l'on admet généralement que l'immunité n'est conférée que pendant 8 jours, il n'y aurait lieu de tenir compte que des derniers cas.

3^o Il est démontré que les conditions qui permettent la prophylaxie du Tétanos en médecine vétérinaire où les

succès paraissent vraisemblablement nombreux, ne sont pas appréciables en réalité dans la médecine humaine;

4^o Le sérum paraît beaucoup moins actif sur l'homme que sur le cheval, sa nocivité est même parfois appréciable, ses garanties ne sont pas sûres.

Vaillard lui-même reconnaît que cette méthode si brillante, paraît-il, en médecine vétérinaire, subit aujourd'hui une défaveur générale en médecine humaine.

Si l'on sait que la durée moyenne de l'incubation du tétaïos chez l'homme est de 5 à 15 jours, cependant on trouve indiquée dans les auteurs cette idée que la durée d'incubation peut atteindre 20 à 30 jours, quelquefois des mois, dans un cas, deux ans même (Hayneke). Or, si l'on songe que l'immunité conférée par le sérum antitétanique ne dure que 3 à 4 jours, une semaine au maximum, que d'un autre côté la vitalité dans l'organisme des spores tétaniques peut durer plusieurs mois, on est en droit de se demander quelle application l'on peut faire dans ces cas, de la méthode préventive.

CONCLUSIONS

De l'ensemble des faits qui précèdent, il résulte que la sérothérapie a subi dans son évolution, depuis son apparition jusqu'à aujourd'hui, un ensemble de phases critiques faciles à mettre en évidence.

Tout d'abord, en effet, elle a éprouvé une opposition que l'on pourrait croire peut-être systématique de la part de vieux praticiens, qui méconnaissaient encore la valeur de cette méthode thérapeutique. Il faut reconnaître cependant que les défauts de la pratique initiale pouvaient, jusqu'à un certain point, justifier cette prévention ou tout au moins cette circonspection vis-à-vis d'une méthode qui était encore à peine sortie des applications du laboratoire.

Dans un deuxième stade, l'usage répété des sérums et les succès indubitables qu'ils produisent ayant eu raison des préjugés antérieurs, la sérothérapie entra définitivement dans le domaine de la médecine, et acquit vite la valeur d'un agent thérapeutique de premier ordre. Dès lors, elle subit un essor vraiment inattendu, jusqu'à un certain point insolite. Ne voyons-nous pas à ce moment apparaître l'éclosion de sérums les plus imprévus, les plus invraisemblables dont le sérum antiéthylrique nous synthétise le type le plus parfait? Dans un autre ordre d'idées, l'on voit appliquer aux affections les plus hétérogènes un même sérum thérapeu-

tique, à tel point que la méthode sérothérapique semble devoir s'ériger en panacée universelle. Dans le sens préventif ensuite, elle dégénère vite en véritable abus si on ne parle bientôt rien moins que de débarrasser par les sérums l'humanité de toutes les maladies qui l'affligent. C'est certainement de cette pratique exagérée, qu'est né le revirement qui caractérise la période actuelle.

Depuis un certain temps, en effet, la pratique sérothérapique se ressent à certains points de vue, d'une sorte de malaise, de gêne, qui avoisine la défaveur, vis-à-vis de certains points de la méthode. En prenant comme type les deux sérums fondamentaux de notre thérapeutique moderne, nous avons essayé de montrer combien leur emploi était soumis aux règles essentielles de la clinique, faute de quoi l'on aboutissait à des mécomptes non dénués souvent de gravité.

Depuis longtemps déjà les praticiens qui raisonnent ont cherché à réagir contre l'emploi que l'on tend à faire à tort et à travers du sérum antidiphtérique. Roux, Martin et Chaillou (Congrès de Budapest 1894), tendent à réagir contre l'emploi intempestif de cette sérothérapie; ils estiment qu'il faut tenir un grand compte des signes cliniques, et dans les cas douteux, attendre avant d'injecter le sérum, un examen bactériologique, examen qui est toujours utile, tant pour la thérapeutique que pour le pronostic, et ceci afin d'éviter des déconvenues et des accidents.

D'après Landouzy, pour que la sérothérapie antidiphtérique fasse merveille, il faut que les médecins aux-mêmes ne la compromettent pas par une application intempestive, insuffisamment faite.

Dès 1895. Masse déclarait que l'on avait trop trôt annoncé que la sérothérapie était entièrement indemne de tout fâcheux accident sur l'économie, et il pensait que cette médication offrait certainement des dangers qui devraient souvent nous rendre prudents dans son emploi. Pour la Diphthérie, par exemple, le sérum ne devrait être appliqué qu'aux cas bien

constatés et non aveuglément dans un seul but préventif.

En 1897, à la société d'Hygiène, M. le professeur Ferré insistait sur ce fait que le sérum ne doit pas s'employer d'une façon quelconque, que l'on doit se baser sur les observations cliniques, la marche de la température, les caractères du pouls, de la respiration, l'état du rein, pour décider à injecter une dose déterminée de sérum. « La méthode expérimentale, dit-il, marche, quoiqu'on en dise, toujours d'accord avec la clinique et il est vraiment extraordinaire de vouloir que l'une prenne le pas sur l'autre. Elles doivent se compléter. »

Si malgré ces avertissements, notre méconnaissance actuelle de ces principes fondamentaux de la méthode sérothérapique n'a pas eu, pour le sérum antidiphthérique, d'inconvénients jugés assez manifestes pour contre-balancer les effets thérapeutiques indubitables, il n'en est pas moins prouvé que la pratique n'est pas indemne de fâcheux accidents qu'il appartient au clinicien de prévoir.

Moins heureux, dans le même ordre d'idées, a été le sérum antitétanique. Dépourvu — c'est aujourd'hui à peu près indiscutable — de valeur curative, relégué au rang de sérum préventif (?) il est certain qu'il porte avec lui des inconvénients parfois sérieux,

Or il a suffi que son action préventive fût fortement battue en brèche, pour que l'on vît se dresser contre lui, la statistique des désavantages d'ailleurs indubitables, nous en avons fourni la preuve.

Au moment où nous commençons ce travail, la question de la sérothérapie préventive du tétanos se présentait à l'Académie de Médecine dans une grande discussion où devant les arguments formulés, un certain désarroi s'est manifesté parmi les praticiens.

Reynier déclare hautement que cette méthode thérapeutique pour laquelle il avait comme beaucoup d'autres la foi aveugle, lui paraît néfaste devant tous les succès qu'il a relatés,

Sieur, Delorme, Delbet constatent que la pratique sérothérapique n'a aucunement modifié la mortalité par tétanos et les cas de maladie.

Vaillard lui-même déclare que le sérum antitétanique a une fort mauvaise presse. Hier encore, 24 Juin 1908, se continuait à l'Académie de Médecine la discussion sur la sérothérapie préventive du Tétanos. Devant le procès ouvertement entrepris contre cette méthode, par suite des succès et des accidents relatés, M. Lucas-Championnière estime que si l'action chez les animaux est évidente, elle doit à *priori* l'être chez l'homme. « Il serait bien singulier, dit-il, que seul entre tous les animaux l'Homme eût le privilège de ne pas subir l'action protectrice du sérum. »

L'orateur n'apporte d'ailleurs aucun fait précis à l'appui de sa thèse. Il ne nous est pas possible de mettre sur le compte des « prescriptions mal suivies » les succès et les accidents et ce que nous savons de l'incertitude notoire de nos données thérapeutiques nous permet de croire qu'il n'est pas impossible que l'homme et surtout l'homme puisse échapper à un mode de traitements, que comme bien d'autres, on a voulu élever à la hauteur d'une loi. Vouloir encercler la vie et ses phénomènes dans un cadre immuable, fixe et mathématique, c'est à notre avis, en méconnaître l'essence même.

J'ai peur, dit M. Landouzy dans son « Traité de sérothérapie » que, l'activité thérapeutique réfléchie des sérums ne trouve encore trop longtemps à s'employer; la sérothérapie pour marcher à pas lents, n'ira pas si vite que cela et pendant longtemps encore les choses seront loin de la schématisation thérapeutique, entrevue seulement comme un lointain idéal.

» La sérothérapie prétend voir non seulement le *quoad vitam*, mais encore le *quoad futurum*, c'est-à-dire prévoir les tares futures. C'est un idéal, sera-t-il réalisable? »

Il est incontestable qu'il y a moins de difficulté et de mérite aujourd'hui à être un médecin secourable, contre la

diphthérie qu'il y a quelques années, où il fallait de la thérapeutique et du sang-froid.

C'est pour cela que nous estimons que la pratique sérothérapique n'aura réellement obtenu tous les succès qu'elle mérite que le jour où elle aura été appliquée d'une façon logique, basée sur les informations cliniques en tenant un compte judicieux des conséquences inhérentes à la méthode.

Dernièrement M. Reynier à l'Académie de Médecine (*Semaine médicale* du 1^{er} Juillet, rapporte 3 cas de tétanos survenus chez des blessés malgré l'emploi du sérum. L'injection fut faite dans un cas (Truffier) quelques heures après l'accident et le blessé succomba au tétanos 7 jours après. Dans les deux autres cas on se servit de sérum sec placé directement sur la plaie. Les blessés moururent du tétanos quelques jours après.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de la thèse,
D^r PICOT.

Vu :
Le Doyen,
A. PITRES.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 1^{er} juillet 1908.

Le Recteur de l'Académie :
R. THAMIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ARRHÉNIUS. — Zur Theorie der Bindung von Toxin on Antitoxin. *Berlin Klin. Woch.* 1904.
- ARRHÉNIUS et MADSEN. — Toxines et antitoxines, *Zentralbl.* 8 Bakt, 1902.
- D'ARSONVAL et CHARRIN. — De la thermogénèse des animaux soumis aux injections de toxines tétaniques. *Académie des sciences*, juillet 1898.
- BABONNEIX. — Nouvelles recherches sur les paralysies diphtériques. Thèse de Paris 1904.
- BARBACI. — *Centralblatt f. allgemeine Pathol.* 1896.
- BAZY. — De la sérothérapie dans le Tétanos. *Société de chirurgie*, 1896, p. 186.
- BÉCLÈRE. — Influence du chauffage des sérums sur les accidents post-sérothérapiques. *Société médicale des hôpitaux*, janvier 1897.
- BEHRING. — Das Tetanus Heilserum Thieme, Leipzig 1892.
- BEHRING et KITASATO. — Ueber das Zustandekommen der Diphtherie Immunität und der Tetanos-Immunität bei Thieren, in *Deutsche med. Wochenschrift*, n° 49, p. 1113, 1893.
- BESANÇON. — Thèse de Paris 1894.
- BESREDKA. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891.
- BINAULT. — Thèse de Paris 1885.
- BILLING S. — *Medical Record*, 1896.
- BIZZOZERO. — Pathogenese der epidemischen Diphtherie. Leipzig 1887.

- BLAKE. — Results of 35 prophylatic injections of the antidiphtheric serum, *The Lancet*, octobre 1901.
- BORDET. — Sur le mode d'action des sérums préventifs. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1896.
- BRIEJER. — Untersuchungen über Ptomaine 3^e partie, Berlin 1886.
- CALMETTE. — Immunité tétanique conférée par le sérum desséché chez le Cobaye. *Académie des sciences*, mai 1903.
- CALCAS. — Ueber die Konstitution der Diphtherie. *Berlin Klin*, octobre 1904.
- CASSAET. — Action du suc hépatique sur le prurit et l'urticaire post-sérothérapiques. *Académie de médecine*, novembre 1902.
- CHANTEMESSE et SEVESTRE. — Accidents consécutifs aux injections du sérum de Roux. *Société médicale des Hôpitaux*, février 1896.
- CHARRIN. — Le pouvoir toxique des sérums préventifs. *Société de Biologie*, mai 1896.
- CHARRIN et DESPREZ. — Influence sur les modifications de l'organisme des injections sous-cutanées de sérums. *Société de Biologie*, juillet 1896.
- CLAUDE. — Influence des toxines microbiennes sur la moelle épinière. Myélites aiguës. *Société de Thérapeutique*, juin 1896.
- COMBY. — Érythèmes post-sérothérapiques. — Société médicale des hôpitaux, janvier 1903.
- COUPARD et SAINT-HILAIRE. — Le sérum du sang de chien dans le traitement de la tuberculose chez l'homme. — 2^e Congrès pour l'étude de la tuberculose, séance du 28 juillet 1891.
- COURMONT et DOYON. — De l'hypothermie produite sous l'action des injections diphthériques. *Société de Biologie*, février 1893.
- COURMONT et WIDAL. — Le danger des injections sous-cutanées de sérum thérapeutique. *Société médicale des hôpitaux*, juin 1903.
- COURMONT et DOYON. — La substance toxique qui engendre le tétanos résulte de l'action sur l'organisme récepteur d'un ferment soluble sécrété par le bacille de Nicolaïer. *Société de Biologie*, 1893.
- DANYSY. — Contribution à l'étude des propriétés et de la nature des mélanges des toxines avec leurs antitoxines. *Annales Institut Pasteur*, 1902.

- DAVEZAC. — Accidents consécutifs aux injections de sérums anti-diphtérique et antitétanique *Société de médecine et de chirurgie de Bordeaux*, 1907.
- DELBET. — Les cas de Rémy, Monod, Bougle, Reynier, Mauclair, Thierry, Reclus. *Société de chirurgie*, 1907, p. 435.
- DZIERZGOWSKI — L'immunisation des animaux contre la diphtérie et la préparation du sérum antidiphtérique. *Archives de Société Biologique de Saint-Petersbourg*, t. IX, 1902.
- DURHAM. — Action lymphopoiétique des injections de sérum. *Société royale de Londres*, mars 1897.
- EHRlich. — Untersuchungen über Immunität, *Deutsch médicale Wochenschrift*.
- FABER. — Pathogenese der Tetanus, *Berliner. Klinischer Wochenschrift* 1890, n° 31.
- FERRÉ (G.) — La diphtérie à Bordeaux en 1895. *Société d'Hygiène de Bordeaux* 1896.
- FERRÉ (G.) — Notes sur une épidémie scolaire de diphtérie. *Société d'Hygiène* 1897.
- FERRÉ (G.) — La diphtérie à Bordeaux en 1896. *Société d'Hygiène de Bordeaux* 1897.
- FUNK. — Contribution à l'étude de la sérothérapie dans la diphtérie. *Congrès de Buda-Pesth*, 1894.
- EWING. — *New-York Medical Journal*, août 1895.
- GAILLARD. — Sur un cas de rhumatisme polyarticulaire post-sérothérapique. *Société de chirurgie*, juillet 1895.
- GROHMANN. — Thèse de Berlin 1884.
- HANSEMAN. — Des dangers du sérum antidiphtérique de Behring dans la médication usuelle. *Soc. de médecine berlinoise*, déc. 1894.
- HANSEMAN. — Effets et conséquences du sérum antidiphtérique de Behring. *Société de Médecine Berlinoise*, décembre 1894.
- HÉRICOURT. — La Sérothérapie, 1899.
- HÉRICOURT, LANGLOIS et SAINT-HILAIRE. — Effets thérapeutiques des injections de sérum de chien chez l'homme dans le cours de la tuberculose. *Société de Biologie*, 31 janvier 1891.
- HOMER. — Action des toxines microbiennes sur les nerfs et la moelle épinière. *Société de Biologie*, mai 1896.

- HUNT. — Traitement antitoxique des maladies infectieuses. *Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, avril 1895.
- JACOBSON et PEASES. — *Annales of Surgery*, 1906.
- KISSOWITZ. — Sur l'inefficacité et la noscivité du sérum antidiphthérique dans le traitement de la diph'térie. *Société Império-Royale de Vienne*, 1895.
- KITASATO. — Zur Kenntniss der Anaeroben, *Zeitschrift für Hygiene* T. VIII, n° 404.
- KOSTE. — La sérothérapie antidiphthérique préventive est-elle sans inconvénients ? *Société de Médecine Berlinoise*, 1894.
- KRAFFT. — Sur l'utilité des injections de sérum autitétanique. *Congrès français de Chirurgie*, 1906.
- LABAT. — *Revue vétérinaire*, 1902.
- LABBÉ. — Thèse de Paris, 1894.
- LABBÉ. — Action chimique des microbes et de leurs toxines sur le sang. *Soc. de Biologie*, août 1900.
- LANDOUZY. — La Sérothérapie. Carré et Naud, éditeurs, Paris, 1898.
- LEDENTU et REYNIER. — Sur les injections préventives de sérums antitoxiques dans la prophylaxie du Tétanos. *Société de Chirurgie*, juin 1908.
- LEGENDRE. — Accidents post-sérothériques graves. *Société médicale des hôpitaux*, décembre 1894.
- LEMAIRE. — Diagnostic des éruptions médicamenteuses et sérothériques par la diazo-réaction. *Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, avril 1904.
- LINGELSHEIM. — Von Tetanus, 1907.
- LOTHISSEN. — *Wiener Klin Woch.*, n° 24, 1906.
- MAIRET et BOSCH. — Sur la toxicité du sérum du sang. *Société de Biologie*, juillet 1894.
- MARMOREK. — La sérothérapie et les toxines microbiennes. *Société de Biologie*, mars 1895.
- MARTIN. — Propriété des sérums antidiphthériques. *Société de Biologie*, 1903, n° 17.
- MASOIN. — La rapidité d'absorption des toxines microbiennes par l'organisme. *Bulletin de l'Ac. Royale de Médecine de Belgique*, 1903.

- MASSE. — Sur la prétendue action préventive du sérum antitétanique (à propos d'une observation de M. Petit). *Gaz. hebdomadaire des sciences médicales* de Bordeaux, février 1900.
- MAUCLAIRE. — Diagnostic et traitement du Tétanos. *Journal des Praticiens*, septembre 1900.
- MATHIEU. — Tétanos. *Encyclopédie des sciences médicales* de la série XVI 1886.
- METCHNIKOFF. — Les échecs du sérum antipesteux durant l'épidémie de Bombay. Congrès de Moscou, septembre 1897.
- MEYER et RANSOM. — Tétanos et sérum antitétanique. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, novembre 1903.
- NICOLAS et COURMONT. — *Société de Biologie. Archives de médecine expérimentale* 1898.
- NOCARD. — Sur la sérothérapie du Tétanos. Essai de traitement préventif. *Académie de Méd.*, 1895.
- NOCARD. — Etude sur le sang des sujets soumis aux injections de sérum antidiphthérique. *Société de Biologie* février 1897.
- NOCARD. — Sur la prétendue efficacité du sérum antitétanique de Hœuscht. *Tribune médicale*, juillet 1897.
- NOCARD et LECLAINCHE. — Maladies microbiennes des animaux, article Tétanos, 1903.
- OSTEL. — Pathogenese der epidemischen Diph'térie, Leipzig 1887.
- OPPENHEIMER. — Toxines und Antitoxines. Iéna, Verlag von Gust. Fischer, 1907.
- MOIZARD. — Accident mortel consécutif à la sérothérapie antidiphthérique. *Société méd. des Hôpitaux*, juillet 1895.
- MOIZARD et BEUCHARD. — Eruption scarlatiniforme suivie de mort à la suite d'injection de sérum antidiphthérique provenant de l'Institut Pasteur. *Société méd. des Hôpitaux*, août 1895.
- MONGOUR. — Note sur les injections intra-veineuses de sérum, antidiphthérique. *Gazette hebdomadaire des Sc. méd.* Bordeaux Mars 1903.
- NATHAN. — Troubles trophiques dans la Tétanie. *Prager méd. Wochen-schrift*, n° 2, 1902.
- NICOLAS. — Etudes sur le sang des sujets soumis aux injections de sérum antidiphthérique. *Tribune médicale*, juillet 1897.

- PIRQUET et SCHICK. — Die serum Krankheit, Leipzig et Vienne 1905.
- QUENU. — Sur l'inefficacité du sérum antitétanique comme remède préventif du Tétanos. *Société de Chirurgie*, mai 1898.
- RAULIN. — Traitement de la Diphtérie. *Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, août 1900.
- REYNIER. — Sur l'inefficacité du sérum antitétanique. *Société de Chirurgie*, juin 1900.
- REYNIER. — Tétanos. *Société de Chirurgie* 1907, p. 389.
- ROGER. — Des applications des sérums sanguins au traitement des maladies. *Progrès médical*, août 1896.
- RONDOT. — Sur quelques faits de streptococcies, traités avec succès par le sérum de Marmorek, Congrès de Nancy 1896.
- ROUX et VAILLARD. — *Annales Institut Pasteur*, 1893.
- ROUX. — Sur les sérums antitoxiques, *Annales Institut Pasteur*, 1894.
- ROVERE. — Sur la présence de précipitines dans le sang des sujets atteints d'accidents consécutifs à des injections de sérum antidiphtérique. *Archives générales de médecine*, n° 6, février 1905.
- SABRAZÈS et DELAUNAY. — Eruptions scarlatiniformes et urticariennes successives, après sérothérapie antidiphtérique sans réaction précipitante du sérum. *Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, Juillet 1905.
- SCHELLER. — Handbuch der Pathogenen microorganismen, Jena 1907.
- SEVESTRE et MARTIN. — Traité des maladies de l'enfance, Paris 1905
- — — Toxicité des maladies de l'enfance, article Diphtérie, 1906.
- SICARD. — De l'action des toxines tétaniques introduites par la voie sous-arachnéidienne et cérébrale. *Tribune médicale*. Nov. 1898.
- SICARD. — Sur l'inefficacité des sérums antitétaniques employés en injection sous-cutanée. *Société de Biologie*, Mai 1898.
- SIMON. — Action de la toxine et de l'antitoxine diphtériques sur le sang et les organes hématopoïétiques. *Annales médicales expérimentales*, 1903.
- SUTTER. — *Archives f. Klin chirurg.* p. 113, 1906.
- TIXIER. — Erythèmes scarlatiniformes consécutifs à des injections de sérum antitétanique. *Société médicale des hôpitaux*, novembre 1904.

- VAILLARD. — De l'action des humeurs d'un animal immunisé contre le tétanos. *Annales Institut Pasteur*, 1892.
- VAILLARD. — Notes sur les indications des injections du sérum antitétanique, *Académie des sciences*. Juin 1895.
- VAILLARD. — Prophylaxie du tétanos par les injections de sérum antitétanique. *Académie des sciences*. Mai 1895.
- VAILLARD. — La sérothérapie préventive antitétanique. *Académie de médecine*. Juin 1908.
- VARIOT. — Accidents consécutifs à la sérothérapie antidiphthérique. *Société médicale des Hôpitaux*. Mars 1895.
- VARIOT. — Le danger de la sérothérapie antidiphthérique. *Société médicale des Hôpitaux*.
- VARIOT. — Sur un cas de mort consécutif au traitement par le sérum antidiphthérique de Roux. *Soc. médicale des Hôpitaux*. Mai 1896.
- WIDAL et SICARD. — La toxicité des sérums. *Société de Biologie*. Juillet 1898.
- WASHBOURN. — La sérothérapie antidiphthérique, sa valeur relative et ses dangers. *Société clinique de Londres*. Décembre 1894.
- WASSERMANN. — Antitoxische Sera, Berlin 1906.
- WECHSBERG. — Ueber Immunisierung von Bacterien, *Wien Klin. Woch.* 1903.
- WERNICKE. — Die immunität bei Diphtherie. *Handbuch der pathogenen Microorganismen*. Jena 1904.
-

